

**PENGARUH PEMBERIAN KOMBINASI EKSTRAK ETANOL BUAH  
BELIMBING WULUH (*Averrhoa blimbi* L.) DAN DAUN TAPAK DARA  
(*Catharanthus roseus* G.) JANGKA LAMA TERHADAP PROFIL DARAH  
RUTIN DAN FUNGSI LIVER (STUDI PRE KLINIK)**

**NASKAH PUBLIKASI**

Disusun untuk memenuhi sebagian persyaratan  
mencapai derajat Sarjana Kedokteran



**Disusun Oleh :  
Amel Onisa Zatalini  
J 50011 0021**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA  
2015**

NASKAH PUBLIKASI  
PENGARUH PEMBERIAN KOMBINASI EKSTRAK ETANOL BELIMBING  
WULUH (*Averrhoa bilimbi* L.) DAN DAUN TAPAK DARA (*Catharanthus*  
*roseus* G.) JANGKA PANJANG TERHADAP PROFIL DARAH RUTIN DAN  
FUNGSI LIVER (STUDI PRE KLINIK)

Yang diajukan Oleh

Amel Onisa Zatalini

J500110021

Telah disetujui dan dipertahankan dihadapan dewan penguji skripsi Fakultas  
Kedokteran Universitas Muhammadiyah Surakarta

Pada hari, Senin, tanggal 09 Februari 2015

Penguji

Nama : Riandini Aisyah, S. Si., M.Sc.

NIK : 1011

Pembimbing Utama

Nama : Dr. dr. EM Sutrisna, M. Kes

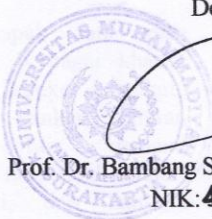
NIK : 919

Pembimbing Pendamping

Nama : Tanti Azizah Sujono, S.Si, Apt

NIK : 912

Dekan



Prof. Dr. Bambang Soebagyo, dr., Sp.A (K)

NIK: 400.1243

PENGARUH PEMBERIAN KOMBINASI EKSTRAK ETANOL BUAH  
BELIMBING WULUH (*Averrhoa blimbi* L.) DAN DAUN TAPAK DARA  
(*Catharanthus roseus* G.) JANGKA LAMA TERHADAP PROFIL DARAH  
RUTIN DAN FUNGSI LIVER  
(STUDI PRE KLINIK)

Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Surakarta

Amel Onisa Zatalini, EM Sutrisna, Tanti Azizah S.

*Abstrak : Penelitian ini mempunyai tujuan untuk mengetahui toksisitas kombinasi ekstrak etanol belimbing wuluh (*Averrhoa blimbi* L.) dan daun tapak dara (*Catharanthus roseus* G.) jangka lama terhadap profil darah rutin dan fungsi liver. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan menggunakan rancangan pre and post test with control group design yang dilakukan selama 3 bulan (90 hari) terhadap 15 ekor tikus putih jantan galur wistar yang dikelompokkan menjadi 3 kelompok perlakuan yaitu kelompok kontrol negatif yang diberi CMC Na 0,5% 2,5ml/200gBB, kelompok dosis I yang diberi dosis kombinasi ekstrak belimbing wuluh : tapak dara (BW:TD) 40:40 mg/200gBB dan kelompok dosis II yang diberi dosis kombinasi ekstrak BW:TD 80:80 mg/200gBB. Penelitian ini menggunakan analisis data secara deskriptif dan statistik menggunakan uji ANOVA kemudian dilakukan uji LSD. Setelah dilakukan analisis data berdasarkan hasil uji ANOVA data hari ke-45 dan ke-90 profil hematologi seluruh kelompok perlakuan didapatkan nilai signifikansi  $p > 0,05$  berarti tidak ada perbedaan bermakna setelah diberikan kombinasi ekstrak sedangkan pada fungsi liver SGOT terbukti berbeda signifikan  $p < 0,05$ . Uji LSD dilakukan untuk mengetahui signifikansi perbandingan kelompok perlakuan. Hasil Uji LSD SGOT hari ke-90 antara kontrol negatif dengan dosis I dan dosis I dengan dosis II menunjukkan perbedaan signifikan  $p < 0,05$ . Kesimpulan dari penelitian ini menunjukkan bahwa kombinasi ekstrak etanol buah belimbing wuluh dan daun tapak dara tidak berpengaruh pada profil darah rutin dan fungsi liver parameter SGPT. Kata kunci. *Averrhoa blimbi* L., *Catharanthus roseus* G., SGPT, toksisitas*

## Pendahuluan

Tanaman tapak dara telah dikenal memiliki berbagai khasiat dalam mengobati kanker payudara, kanker rahim, kanker saluran pencernaan, hepatitis, demam, anemia, parotitis, haid tidak teratur, abses, konstipasi, dan lain-lain (Wijayakusuma, 2000) sedangkan tanaman belimbing wuluh banyak

dipergunakan masyarakat untuk mengobati antara lain sebagai anti radang, tekanan darah tinggi, memperbaiki fungsi pencernaan (Dalimartha, 2007).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Naziya (2006) pemberian kombinasi ekstrak temulawak dan daun tapak dara tidak menunjukkan adanya perubahan yang

signifikan pada *Mus musculus* yang diinokulasi *Adenocarcinoma mammae*. Penelitian yang dilakukan oleh Setiawan (2013) mengenai uji efek ekstrak daun belimbing wuluh terhadap kadar limfosit pada tikus putih jantan galur *Wistar* pada konsentrasi 9%, 10,5% dan 12% tidak menunjukkan efek yang signifikan terhadap penurunan kadar limfosit.

Hasil dari penelitian kombinasi ekstrak buah belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L) dan daun tapak dara (*Catharanthus rosseus* G) yang berperan sebagai agen hipoglikemik didapatkan data bahwa kombinasi ekstrak belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L) dan daun tapak dara (*Catharanthus roseus* G) dengan dosis 40:80 mg/200gBB dan kelompok dosis 80:80 mg/200gBB mempunyai efek menurunkan kadar glukosa dalam darah pada hari ke-7 dan kombinasi dosis I 40:40 mg/200gBB menurunkan kadar glukosa darah pada hari ke-9, kombinasi dosis II 40:80 mg/200gBB pada hari ke-13 dan kombinasi dosis III 80:40 mg/200gBB pada hari ke-19 (Sutrisna & Sujono, 2013). Penelitian ketoksikan akut yang dilakukan oleh Sutrisna & Sujono (2014) terhadap kombinasi ekstrak buah belimbing wuluh dan daun tapak dara didapatkan hasil 16,14 g/kgBB yang termasuk dalam kategori tidak toksik.

## Metode

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan menggunakan rancangan *pre and post test with control group design* yang dilakukan selama 3 bulan (90 hari) di

laboratorium farmakologi klinik Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta terhadap 15 ekor tikus putih jantan galur wistar yang dikelompokkan menjadi 3 kelompok perlakuan yaitu kelompok kontrol negatif yang diberi CMC Na 0,5% 2,5ml/200gBB, kelompok dosis I yang diberi dosis kombinasi ekstrak belimbing wuluh : tapak dara (BW:TD) 40:40 mg/200gBB dan kelompok dosis II yang diberi dosis kombinasi ekstrak BW:TD 80:80 mg/200gBB.

Tiga kelompok perlakuan tersebut kemudian diberikan perlakuan dosis berulang kombinasi ekstrak belimbing wuluh dan daun tapak dara dengan menggunakan jarum suntik oral selama 90 hari. Pada hari ke-0 sebelum diberikan perlakuan ketiga kelompok diambil sampel darahnya untuk dilakukan pengukuran profil darah rutin dan kadar SGPT, SGOT kemudian pada hari ke-45 dan ke-90 dilakukan pengambilan sampel kembali terhadap ketiga kelompok perlakuan kemudian dilakukan pengukuran profil darah rutin, kadar SGPT dan kadar SGOT. Data hari ke-0, hari ke-45 dan hari ke-90 yang telah didapatkan kemudian dibandingkan.

## Hasil

Berdasarkan hasil uji deskriptif profil hematologi rutin pada tabel 1 didapatkan hasil rata-rata pemeriksaan profil darah rutin terhadap kelompok kontrol negatif, kelompok dosis I kombinasi BW:TD = 40:40mg/200gBB dan kelompok dosis II 80:80mg/200gBB pada hari ke-0, hari ke-45 dan hari ke-90. Tabel

1 menunjukkan bahwa parameter hematologi yang meliputi hemoglobin, eritrosit, hematokrit, RDW, dan trombosit mengalami penurunan dari hari ke-0 menuju hari ke-45 dan kembali meningkat pada hari ke-90. Kadar MCV dan MCH pada hari ke-0 menuju hari ke-45 dan hari ke -90 cenderung menurun kadarnya sedangkan kadar MCHC mengalami penurunan pada hari ke-0 menuju hari ke-45 kemudian pada hari ke-90 mengalami peningkatan kembali. Kadar leukosit pada tabel 1 ditunjukkan bahwa pada kelompok kontrol negatif kadarnya cenderung stabil pada hari ke-0 menuju hari ke-45 dan meningkat pada hari ke-90, pada kelompok perlakuan dosis I kadarnya dari hari ke-0 menuju hari ke-45 mengalami penurunan dan cenderung stabil pada hari ke-90. Berbeda halnya dengan kelompok perlakuan dosis II yang pada hari ke-0 menuju hari ke-45 kadarnya mengalami peningkatan dan cenderung menurun pada hari ke-90.

**Tabel 1. Hasil Uji Deskriptif Profil Darah Rutin**

Parameter Hematologi	Perlakuan	Mean $\pm$ SD hari ke :		
		0	45	90
K (-)		14,8	13,0	14,5
		$\pm$	$\pm$	4 $\pm$
		1,21	1,08	1,49
HGB (g/dl)	DI	15,5	13,0	14,4
		$\pm$	$\pm$	6 $\pm$
		0,48	0,56	0,34
	DII	15,5	12,3	14,0
		$\pm$	$\pm$	3 $\pm$
		0,29	0,60	0,49

RBC (Juta/ $\mu$ l)	K (-)	8,00	7,40	849
		$\pm$	$\pm$	$\pm$
		1,02	0,54	0,91
	D I	8,49	7,38	8,51
		$\pm$	$\pm$	$\pm$
		0,41	0,17	0,39
HCT (%)	D II	8,46	6,91	8,41
		$\pm$	$\pm$	$\pm$
		0,28	0,28	0,38
	K (-)	45,7	37,8	43,1
		$\pm$	$\pm$	2 $\pm$
		14	2,55	3,58
LEU (/ $\mu$ l)	D I	43,9	37,5	42,8
		$\pm$	$\pm$	8 $\pm$
		0,86	1,60	1,23
	D II	44,5	36,0	41,6
		$\pm$	3 $\pm$	$\pm$
		1,04	1,02	0,96
MCV (/ $\mu$ l)	K (-)	13,4	13,7	17,0
		$\pm$	$\pm$	8 $\pm$
		2,27	2,28	4,95
	D I	16,1	14,3	14,2
		$\pm$	$\pm$	9 $\pm$
		3,42	3,02	2,35
MCH (/ $\mu$ l)	D II	13,7	15,3	14,5
		$\pm$	$\pm$	4 $\pm$
		2,64	4,37	2,32
	K (-)	56,4	51,2	51,0
		$\pm$	$\pm$	0 $\pm$
		9,96	1,30	2,45
MCHC (g/dl)	D I	51,2	50,8	50,4
		$\pm$	$\pm$	$\pm$
		2,16	1,92	2,19
	D II	52,6	52,3	49,3
		$\pm$	$\pm$	3 $\pm$
		1,51	0,57	1,53
MCH (/ $\mu$ l)	K (-)	18,7	17,5	17,1
		$\pm$	$\pm$	4 $\pm$
		2,66	0,34	0,28
	D I	18,0	17,6	16,9
		$\pm$	$\pm$	8 $\pm$
		0,49	0,65	0,55
MCHC (g/dl)	DII	18,3	17,8	16,6
		$\pm$	$\pm$	6 $\pm$
		0,70	0,20	0,45
	K (-)	18,7	34,3	33,6
		$\pm$	$\pm$	8 $\pm$
		2,66	1,15	1,22
MCHC (g/dl)	D I	18,0	34,6	33,7
		$\pm$	$\pm$	$\pm$
		0,49	0,70	0,56
	D II	18,3	34,2	33,7
		$\pm$	0 $\pm$	3 $\pm$
		0,70	0,95	0,40

RDW (%)	K (-)	34,1	15,2	20,1
		±	±	4 ±
		7,12	0,83	1,40
	D I	35,3	15,5	19,3
		±	0 ±	6 ±
		0,71	1,33	1,50
	D II	34,8	16,7	19,3
		±	±	6 ±
		0,63	4,70	0,32
PLT (µl)	K (-)	388,	485,	860,2
		2±	8 ±	±
		236,	142,	127,3
	D I	1	6	
		635,	483,	674,2
		6±	4±	±
	D II	88,5	145,	199,2
		9	2	
		604,	511,	745,0
		6 ±	7 ±	±
		73,2	146,	191,0
		0	7	

**Tabel 2. Hasil Uji Deskriptif Fungsi Liver**

Param e-ter	Perla - kuan	Mean ± SD hari ke :		
		0	45	90
SGOT IU/l	K (-)	81,80	71,80	71,00
		±	±	±
		9,26	12,56	13,98
	D I	77,20	74,20	43,60
		±	±	±
		9,36	16,05	13,2
	D II	80,40	67,00	70,33
		±	±	±
		10,71	2,65	10,26
SGPT IU/l	K (-)	26,40	32,20	23,00
		±	±	±
		7,08	5,85	6,40
	D I	26,00	30,00	29,00
		±	±	±
		5,34	9,38	5,48
	D II	29,00	37,00	26,67
		±	±	±
		2,65	8,72	3,06

Data tabel 2 menunjukkan rata-rata kadar SGOT dan SGPT tiga kelompok perlakuan yaitu kontrol negatif, kelompok dosis I kombinasi BW:TD= 40:40mg/ 200gBB dan kelompok dosis II 80:80mg/200gBB

pada hari ke-0, hari ke-45 dan hari ke-90. Pada parameter kadar SGOT seluruh kelompok perlakuan mengalami penurunan kadar SGOT dari hari ke-0 menuju hari ke-45, dan hari ke-45 menuju hari ke-90 kecuali pada kelompok perlakuan dosis II yang mengalami peningkatan kadar SGOT dari hari ke-45 menuju hari ke-90. Berdasarkan tabel di atas kadar SGPT pada kelompok perlakuan kontrol negatif, dosis I (40:40 mg/200gBB), dan dosis II (80:80 mg/200gBB) mempunyai alur perubahan yang sama yaitu kadarnya meningkat pada hari ke-45 kemudian pada hari ke-90 kadar SGPT seluruh kelompok perlakuan mengalami penurunan.

**Tabel 3. Hasil Uji ANOVA Profil Darah Rutin**

ANOVA		
Parameter	Hari	Sig.
HGB	ke-45	0.217
	ke-90	0.106
RBC	ke-45	0.214
	ke-90	0.977
HCT	ke-45	0.452
	ke-90	0.669
Leukosit	ke-45	0.763
	ke-90	0.454
MCV	ke-45	0.479
	ke-90	0.687
MCH	ke-45	0.852
	ke-90	0.825
MCHC	ke-45	0.817
	ke-90	0.997
RDW	ke-45	0.595
	ke-90	0.934
PLT	ke-45	0.079
	ke-90	0.082

Tabel 3 hasil uji ANOVA di atas terhadap profil darah rutin semua kelompok perlakuan pada hari ke-45 dan hari ke-90 seluruhnya menunjukkan nilai signifikansi  $p > 0,05$ . Hal ini menunjukkan bahwa pemberian kombinasi ekstrak pada hewan uji tidak memberikan perbedaan yang bermakna.

**Tabel 4. Hasil Uji ANOVA Fungsi Liver**

ANOVA		
Parameter	Hari	Sig.
SGOT	ke-45	0,754
	ke-90	0,014
SGPT	ke-45	0,765
	ke-90	0,107

Tabel 4. hasil uji ANOVA pada parameter SGOT hari ke-45 diperoleh nilai signifikansi  $p = 0,754$  ( $p > 0,05$ ) hal ini berarti tidak ada perubahan signifikan kadar SGOT pada hari ke-45. Pada hari ke-90  $p = 0,014$  ( $p < 0,05$ ) hal ini berarti terdapat perubahan kadar SGOT yang signifikan pada hari ke-90. Parameter SGPT pada hari ke-45 dan hari ke-90 diperoleh nilai signifikansi hari ke-45  $p = 0,765$  dan hari ke-90  $p = 0,107$  ( $p > 0,05$ ) hal ini menunjukkan bahwa tidak terjadi perbedaan kadar SGPT yang bermakna setelah pemberian kombinasi ekstrak pada hewan uji. Hasil uji ANOVA data kadar SGOT hari ke-90 menunjukkan perbedaan yang signifikan  $p < 0,05$  maka perlu dilakukan uji LSD.

**Tabel 5. Hasil Uji LSD Kadar SGOT Hari ke-90**

LSD Hari ke-90			
Parameter	Kel I	Kel II	Sig.
SGOT	K (-)	D I	0.008
	K (-)	D II	0.954
	D I	DII	0.018

Tabel 5 menunjukkan hasil uji LSD data kadar SGOT pada hari ke-90. Pada tabel 7 nilai signifikansi perbedaan antara kelompok kontrol negatif dengan dosis I  $p = 0,008$  dan nilai signifikansi perbedaan antara kelompok dosis I dengan dosis II  $p = 0,018$  hal ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan signifikan ( $p < 0,05$ ) kadar SGOT antara kelompok perlakuan kontrol negatif dibandingkan dengan kelompok dosis I dan kelompok dosis I dibandingkan dengan dosis II setelah pemberian kombinasi ekstrak.

## Pembahasan

Pada penelitian uji ketoksikan sub kronis ini dilakukan pada tiga kelompok perlakuan dan setiap kelompok terdiri dari 5 ekor tikus. Kelompok perlakuan yang pertama adalah kontrol negatif dimana kelompok ini diberikan CMC Na 0,5%. Kelompok perlakuan kedua adalah kelompok dosis I yang diberikan kombinasi ekstrak BW:TD 40:40 mg/200gBB sedangkan kelompok perlakuan ketiga adalah kelompok dosis II yang diberikan dosis kombinasi ekstrak dua kali lipat dari dosis I yaitu 80:80 mg/200gBB secara berulang selama 90 hari. Parameter yang diamati pada penelitian ini adalah profil darah rutin yang meliputi hemoglobin, eritrosit, hematokrit, leukosit, indeks eritrosit (MCV, MCH, MCHC), RDW, trombosit dan fungsi liver yang

diamati dengan parameter SGOT,SGPT.

Pengukuran parameter yang diamati dilakukan pada hari ke-0 sebelum seluruh kelompok diberikan perlakuan kemudian dilakukan pengukuran kembali setelah masing-masing kelompok diberikan perlakuan yaitu pada hari ke-45 dan hari ke-90 (Donatus, 2005). Berbagai hal lain yang harus diamati dan diukur pada penelitian ini adalah berat badan, jumlah makanan dan minuman yang diukur minimal setiap satu minggu sekali, aktifitas fisik dari hewan uji yang diamati setiap hari, dan histopatologi organ yang diamati pada akhir penelitian (Loomis, 1978). Data hari ke-0 merupakan data awal untuk mengobservasi kondisi tikus sehat dan menjadi data dasar untuk analisis statistik, jika data hari ke-0 diuji menggunakan *Levene test* terbukti homogen maka data hari ke-45 dan ke-90 dapat dilakukan uji ANOVA dan uji LSD namun jika data pada hari ke-0 tidak terbukti homogen, data hari ke-45 dan hari ke-90 dipersentasekan terhadap hari ke-0 kemudian dilakukan uji ANOVA dan LSD.

Hasil uji ANOVA profil darah rutin seluruh parameter yang diamati pada hari ke-45 dan hari ke-90 mempunyai nilai signifikansi  $p>0,05$ . Hal tersebut menunjukkan tidak ada perbedaan yang bermakna terhadap kuantitas dari parameter-parameter profil darah rutin pada hewan uji setelah diberikan kombinasi ekstrak selama 90 hari. Pada hasil uji ANOVA fungsi liver parameter SGOT hari ke-90 menunjukkan perbedaan yang signifikan ( $p<0,05$ )

namun data pada hari ke-45 dan parameter SGPT tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan ( $p>0,05$ ).

Hasil uji LSD parameter SGOT hari ke-90 nilai signifikansi perbedaan antara kontrol negatif dengan dosis I dan dosis I dengan dosis II menunjukkan perbedaan yang bermakna ( $p<0,05$ ). SGOT merupakan enzim yang ditemukan di beberapa organ terutama di jantung, otot, ginjal dan hati (Ravel, 1980) namun parameter spesifik untuk indikasi kerusakan hati adalah SGPT (Ticktin & Trujillo, 1966). Kadar SGOT dapat meningkat ketika terjadi kerusakan pada sel-sel organ jantung, otot, ginjal maupun hati. Pada saat terjadi kerusakan sel pada organ-organ tersebut setelah  $\pm 8$  jam setelah cedera sel maka SGOT yang berada di dalam sitoplasma dan mitokondria sel akan dilepaskan ke aliran darah. SGOT mempunyai waktu paruh selama 24-36 jam kemudian kadarnya akan kembali normal setelah 4-6 hari (Ravel, 1980).

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian kombinasi ekstrak belimbing wuluh dan daun tapak dara dalam jangka lama (90 hari) tidak memberikan perubahan yang bermakna pada kuantitas dari parameter profil darah rutin maupun fungsi liver dilihat dari parameter kadar SGOT dan SGPT. Berdasarkan hasil penelitian tersebut, maka kombinasi ekstrak ini memenuhi syarat sebagai OHT antidiabetes yang aman dikonsumsi dalam jangka lama setelah sebelumnya uji ketoksikan akut dilakukan dan memberikan LD50 yang termasuk kategori tidak toksik.



## Kesimpulan

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kombinasi ekstrak etanol buah belimbing wuluh dan daun tapak dara tidak berpengaruh pada profil darah rutin dan fungsi liver parameter SGPT terhadap tikus putih jantan galur Wistar.

## Daftar Pustaka

- Bakta, B. I., 2006, *Hematologi Klinik Ringkas*, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta, p. 9.
- Brigden, M. L., 1999, Clinical Utility of the Erythrocyte Sedimentation Rate, *AAFP*, Kanada, 60(5) : 1443-1450.
- Cannegieter, S.C., et al., 2010. High hematocrit as a risk factor for venous thrombosis. Cause or innocent bystander?, *Haematologica*, 95(2) : 182-184.
- Cheesbrough, M., 1984. Medical laboratory manual for Tropical countries. ELBS edition. Butterworth & Co. Cambridge. Volume II, Mycobacteria. pp 44
- Dalimartha, S., 2007, *Atlas Tumbuhan Obat Indonesia 4*, Puspa Swara, Jakarta.
- Depkes RI, 1986, *Sediaan Galenik*, Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta.
- Depkes RI, 2006, *Pharmaceutical Care Untuk Penyakit Diabetes Mellitus*, Direktorat Bina Farmasi Komunitas Dan Klinik Ditjen Bina Kefarmasian & ALKES Departemen Kesehatan RI, Jakarta.
- Dharma, A. P., 1987, *Indonesian Medicinal Plants* [Tanaman-Tanaman Obat Indonesia] (dalam bahasa Inggris), Balai Pustaka, Jakarta : ISBN 979-407-032-7.
- Ditjen POM. (2000). *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat*. Jakarta: Depkes RI. pp. 1,10-11.
- Donatus, I. A. 1990. *Toksikologi Dasar*, Ed. II, Bagian Farmakologi dan Farmasi Klinik Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada Yogyakarta, Rasmedika Grafika, 2005, Yogyakarta.
- Eatau, D.L., and Klaassen, C.D., 2001, *Principle of Toxicology*, In Klaassen C.D. (Ed), Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poison, 6<sup>th</sup> ed., Mc. Graw Hill, New Yorks.
- Freund, M., 2011. *Heckner Atlas Hematologi Praktikum Hematologi Dengan Mikroskop*, 11<sup>th</sup> ed, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta.
- Furie B, Furie BC. 2008. Mechanisms of thrombus formation. *N Engl J Med*. 359(9):938-949.
- Hadi, S., 2002. *Hati dalam Gastroenterologi*, PT Alumni, Bandung.
- Handayani W, Haribowo S. 2008. *Asuhan Keperawatan Pada Klien Dengan Gangguan Sistem Hematologi*. Jakarta (ID): Salemba Medika.
- Hargono, D., 1985, *Tanaman Obat Indonesia*, Restu Agung, Jakarta, p. 9.

- Heinrich, M., et al. 2009. *Farmakognosi dan Fitoterapi*. Edisi terjemahan. Jakarta : EGC. pp. 06
- Hoffbrand, V., Mehta, A., 2006, *At A Glance Hematologi*, 2<sup>nd</sup> ed, Erlangga, . Jakarta, p. 9-11.
- Hoffbrand, A.V., Pettit, J. E., 1987, (Edisi Terjemahan, Iyan Darmawan). *Kapita Selekta Haematologi*. Edisi II. EGC. Jakarta.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2011, *Pedoman Interpretasi Data Klinik*, Jakarta.
- Lathifah Q. A., 2008. Antibakteri Pada Buah Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.) Dengan Variasi Pelarut. Universitas Islam Negeri (UIN) Malang. *Skripsi*.
- Larry, W., 1998, *Hematology For The House Officer*, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta, p. 100.
- Linne, J.J., Ringsrad, K.M., 1999. *Clinical laboratory Science. The laboratory Basics and Routine Techniques*. 1th ed. United States of America: Mosby, Inc. pp. 400-437.
- Loomis, T.A. 1978 (Edisi Terjemahan, Alih Bahasa Imono Argo Donatus). *Toksikologi Dasar*. Edisi III. IKIP Press: Semarang.
- Mahendra, B., 2004, *Bugar Dan Sehat Dengan Ramuan Dan Makanan*, Penebar Swadaya, Jakarta, , p. 3-4
- Maheswari, H., 2002, *Pemanfaatan Obat Alami*, [http://rudycr.tripud.com/sem2-012/hera\\_maheswari.htm](http://rudycr.tripud.com/sem2-012/hera_maheswari.htm), (14 Mei 2014 16:53).
- Mun'im, A., Hanani, E., 2011. *Fitoterapi Dasar*. Dian Rakyat, Jakarta, p. 39.
- Naziya, 2006. Pengaruh Pemberian Ekstrak Tapak Dara (*Catharanthus rosseus*) Dan Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) Terhadap Gambaran Histopatologi Kelenjar Payudara Mencit C3H Yang Diinokulasi *Adenocarcinoma Mammae*. Universitas Diponegoro. Artikel Karya Ilmiah S. Ked.
- Ngatidjan, 1991. *Petunjuk Laboratorium: Metode Laboratorium Dalam Toksikologi*. Yogyakarta: FK UGM. P. 94.
- Nurul, A., 2009, *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*, 5<sup>th</sup> ed, Interna Publishing, Jakarta, p. 640-641
- Ravel, R., 1980. *Clinical Laboratory Medicine: Clinical Application of Laboratory Data*. Year Book Medical Publisher, inc. London. p.210.
- Rivera, J., et al. 2009. Platelet receptors and signaling in the dynamics of thrombus formation. *Haematologica*, 94(5) : 700-711.
- Sacher R.A., McPherson R.A., 2002, *Tinjauan Klinis Hasil Pemeriksaan Laboratorium*, 11<sup>th</sup> ed, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta, ISBN 979-448-659-0.
- Sari, N. D., 2012. Pengaruh Formalin Peroral Dosis Bertingkat Selama 12 Minggu Terhadap Gambaran Histopatologis Esofagus Tikus Wistar.

- Universitas Diponegoro.  
S.Ked KTI.
- Sastra, E. L., 2014. Potensi Ekstrak Etanol Buah Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.) Sebagai Antipiretik Dengan Tikus Putih Sebagai Model. Institut Pertanian Bogor. Skripsi S. KH.
- Setiawan, A., 2013. Uji Efek Ekstrak Daun Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.) terhadap Jumlah Limfosit Pasca Gingivektomi pada Tikus Jantan Wistar. Universitas Jember. S.KG Skripsi.
- Sujono, H., 2002, *Gastroenterologi*, 7<sup>th</sup> ed, P.T Alumni, Bandung, p. 415.
- Sutrisna, E., Sujono, T.A., 2013. Pengembangan Agen Fitoterapi Tanaman Belimbing Wuluh (*Avverrhoa blimbi* L.) Dan Daun Tapak Dara (*Catharanthus rosseus* G.) Sebagai Agen Hipoglikemik (Uji Keamanan, Formulasi, Dan Pengembangan Kemasan Produk). *Laporan Hibah Bersaing*. Surakarta.
- Sutrisna, E., Sujono, T.A., 2014. Pengembangan Agen Fitoterapi Tanaman Belimbing Wuluh (*Avverrhoa bilimbi* L.) Dan Daun Tapak Dara (*Catharanthus rosseus* G.) Sebagai Agen Hipoglikemik (Uji Keamanan, Formulasi, Dan Pengembangan Kemasan Produk). *Laporan Hibah Bersaing Tahun Kedua*. Surakarta.
- Suwijoyo, P., 2006, Strategi Dan Tahapan Menuju Produksi Obat Herbal Terstandar Dan Fitofarmaka Bagi Perusahaan Jamu, *Dalam Prosiding Seminar Nasional Tumbuhan Obat Indonesia XXIX*, UNS Press, Surakarta, p. 1.
- Suyono, 2009, *Diabetes Melitus di Indonesia*. 1<sup>th</sup>, Interna Publishing, Jakarta, p. 187.
- Ticktin, H.E., Trujillo, N.P., 1966. *Serum Enzymes in Diagnosis*. DM. Washington DC.
- Tjitrosoepomo, G., 1998, *Taksonomi Tumbuhan Spermatophyta*, UGM Press, Yogyakarta.
- Walker, H.K., et al. 1990. Clinical Methods. The History, Physical, and Laboratory Examinations. 3<sup>rd</sup> Edition. Boston : Butterworths pp. 152.
- Wijayakusuma, H., 2000, *Ensiklopedia Milenium : Tumbuhan Berkhasiat Obat Indonesia*, Prestasi Insan Indonesia, Jakarta, p. 154-155.
- Wijayakusuma, H., 2002, *Tumbuhan Berkhasiat Obat: Rempah, Rimpang Dan Umbi*, Milena Populer, Jakarta, p. 156-158.